

★ sup
Lans General Medical 11h
UNIVERSITÉ DE GENÈVE — FACULTÉ DE MÉDECINE
CLINIQUE MÉDICALE — DIRECTEUR: PROF. D^r M. ROCH. 19

De l'allyl-théobromine ou théobryl.

Son action diurétique et déchlorurante.

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR
Troufi ATHANASSOFF
(Bulgarie)



GENÈVE

IMPRIMERIE DU COMMERCE, BOULEVARD CARL-VOGT, 79

1929

De l'allyl-théobromine ou théobryl.

Son action diurétique et déchlorurante.

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Troufi ATHANASSOFF
(Bulgarie)



GENÈVE

IMPRIMERIE DU COMMERCE, BOULEVARD CARL-VOGT, 79

1929

Thèse N^o 1289

La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de Monsieur le Professeur M. ROCH, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées

Genève, le 18 Avril 1929.

Le Doyen :

Prof. Dr M. Roch.

A ma chère fille, Hélène.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DE L'ALLYL-THÉOBROMINE OU THÉOBRYL.

Son action diurétique et déchlorurante.

Le nombre des médicaments dont le médecin dispose pour augmenter ou pour déclancher la diurèse est considérable. Plusieurs classifications de ceux-ci ont été proposées, basées soit sur le mode d'action présumé des différents diurétiques, soit sur la manière dont ils se comportent vis-à-vis de la cellule rénale, soit même sur leur influence élective sur l'élimination de tel ou tel des composants de l'urine.

On a ainsi créé tout une série d'indications commandant, théoriquement du moins, l'emploi de tel diurétique de préférence à tel autre, selon l'état du rein, de la circulation, ou même selon d'autres facteurs plus ou moins généraux. En pratique le problème n'est pas aussi simple et l'on se demande très souvent quel diurétique il faut employer pour obtenir le maximum d'effet en provoquant le moins de dommages possible à l'organisme.

Ce qui complique surtout le problème, c'est le fait que le mécanisme précis de la sécrétion urinaire est encore très imparfaitement connu. On ne sait que peu de chose du rôle respectif de la pression artérielle, des phénomènes osmotiques et de filtration, de la vitesse d'écoulement du sang au travers du rein. De plus, des substances de composition chimique très différente semblent parfois douées d'une action diurétique à peu près identique, tandis que d'autres substances chimiquement analogues sont très différentes l'une de l'autre par leur action sur le rein.

Un grand progrès a été réalisé par la connaissance du rôle du chlorure de sodium dans la pathogénie des œdèmes, de même que par le dosage comparatif des éléments prin-

cipaux de l'urine (urées, chlorures), dans l'urine et dans le sang. WIDAL et YAVAL ont pu montrer que certains médicaments possèdent en plus de leur pouvoir diurétique aqueux, une action déchlorurante manifeste, empêchant, momentanément du moins, la reproduction des œdèmes.

Cette double action diurétique aqueuse et déchlorurante est particulièrement bien réalisée par les diurétiques de la série xanthique, ce qui leur a valu une place tout à fait prépondérante dans la thérapeutique contemporaine. A cette propriété fondamentale, les xanthiques unissent d'ailleurs d'autres qualités. Agissant avec une grande fidélité, ils offrent en outre l'avantage de s'éliminer au niveau de la cellule rénale sans y exercer d'action irritante manifeste.

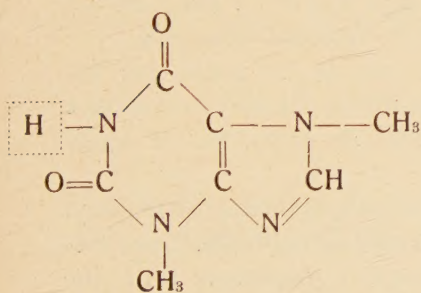
Pour toutes ces raisons, la théobromine, qui peut être considérée comme le type le plus parfait des xanthiques, a pour ainsi dire complètement supplanté les médicaments plus anciens. Beaucoup d'entre eux sont d'ailleurs des armes parfois dangereuses à manier. C'est ainsi que les essences balsamiques, les résines, le calomel, la scille ne provoquent la diurèse qu'au prix d'une irritation du rein, qu'il faut précisément ménager; les sels de potassium, chlorure, azotate et sulfate, ne sont souvent que difficilement tolérés par le tube digestif et exercent volontiers sur le cœur un effet dépressif nuisible, surtout chez les malades dont le système cardio-vasculaire est le plus souvent loin d'être intact. Quant aux tisanes diurétiques et aux sucres, si elles ont l'avantage d'être parfaitement inoffensifs, leur activité est très faible, et leur rôle ne dépasse en général pas celui d'une médication adjuvante.

On a longtemps pensé conformément aux idées de von AUBEL et de CORIN que les diurétiques de la série xanthique étaient d'autant plus actifs qu'ils étaient moins solubles dans l'eau, et c'est pour cette raison que la théobromine, qui est pratiquement insoluble, est restée la reine du groupe des xanthiques. On reprochait aux dérivés solubles de la théobromine d'agir de façon trop brusque et

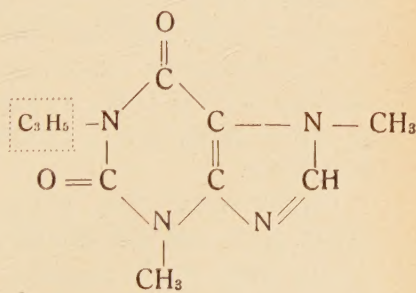
trop transitoire, et on pensait que cette diurèse « par à coups » était en général plus nuisible qu'utile.

Avec la théobromine au contraire, la diurèse est « lente à s'établir et lente à s'éteindre ». Si cette qualité s'accorde assez bien avec la plupart des cas à traiter, c'est-à-dire les affections d'évolution chronique et prolongée, il n'en est pourtant pas toujours ainsi. Il est des cas où l'organisme ne peut attendre, où il faut frapper vite à l'aide d'une médication dont l'action soit rapide, pour ainsi dire immédiatement manifeste.

Un nouveau dérivé de la théobromine, l'*allyl-théobromine* ou *théobryl* semble satisfaire à cette condition. C'est un corps très voisin de la théobromine, une dioxypurine ou xanthine trialcoïlée, qui ne se distingue de la théobromine que par l'introduction d'un radical allyl (C_3H_5) en position I.



Theobromine



Allyl-théobromine

Cecomposé présente le grand avantage d'être facilement solubilisable en une solution parfaitement neutre, ce qui permet de l'utiliser par voie d'injection hypodermique, intra-musculaire et même endo-veineuse, sans exclure d'ailleurs la possibilité d'une utilisation par le chemin du tube digestif.

Les premières études sur l'action du théobryl datent d'il y a quelques années. Ce médicament a été l'objet d'importantes recherches pharmacodynamiques de la part de RITZ, de Zurich, recherches complétées en 1920 par Richard SAINT-YVES. Depuis cette époque, de nombreuses publications ont paru sur ce sujet, dûes à POUCHET, JOUISSE, BÉNECH, VIGOUROUX, RÉMOND et COLOMIÈS, HEYMANS, DUCHOT et CRAMPON, ROSENTHAL.

CARACTÈRES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACO-DYNAMIQUES DU THÉOBRYL.

L'allyl-théobromine cristallise en aiguilles blanches, très solubles dans l'eau chaude (environ 150 fois plus que la théobromine), de même dans l'alcool et le chloroforme. La solubilité dans l'eau froide est plus faible; le benzoate de soude et le benzoate de lithine la facilitent beaucoup.

Les premières expérimentations de ce corps sur les animaux ont été faites à l'Université de Zurich sur le cobaye et sur le lapin, puis à l'Université de Lyon, sur le chien et le lapin.

Action sur le cœur. L'injection intraveineuse de théobryl donne après une très courte période de dépression, une élévation nette de la pression sanguine, dépassant celle que provoque la même dose de caféine. La pression artérielle revient assez vite à la normale. Les doses élevées provoquent l'arrêt brusque du cœur en systole tétanique.

Action sur la respiration. Le nombre des mouvements respiratoires est légèrement augmenté, et leur amplitude devient beaucoup plus forte. Tandis que ni la théobromine, ni la caféine ne peuvent même à assez fortes doses, supprimer la paralysie de la respiration provoquée par la morphine, l'allyl-théobromine a pu vaincre cette paralysie, même à dose assez faible.

Action sur la diurèse. Cette action se montre de façon très nette chez l'animal. Elle est supérieure encore à l'action de la théobromine et de la caféine. La diurèse s'établit tout de suite après l'injection du médicament, elle est très intense d'emblée, et élimine rapidement les réserves aqueuses des tissus, cette action diurétique se manifeste alors même qu'on a déjà provoqué une certaine élimination urinaire par la caféine ou la théobromine. Si l'on cherche à établir les doses équivalentes, on voit que deux centigrammes d'allyl-théobromine provoquent un effet diurétique équivalant à trois centigrammes de caféine et dix centigrammes de théobromine.

Dose toxique. La dose toxique, recherchée chez le lapin par Richard SAINT-YVES a été trouvée égale à 0 gr. 059 par kilo d'animal, ce qui correspond pour un homme de 65 kilos à 3 gr. 835 de théobryl. Mais ceci ne s'applique qu'au cas où le médicament est injecté en une seule fois, et dans les veines. En injection hyperdermique l'animal supporte une dose double, grâce à la lenteur de l'absorption ; le médicament s'élimine en partie par le rein à un moment où toute la dose injectée n'est pas encore absorbée.

OBSERVATIONS PERSONNELLES.

Quel est le pouvoir diurétique de théobryl chez l'homme, et quelle est son action sur l'élimination des chlorures et de l'azote ? Tel est le problème que nous allons maintenant exposer, en nous basant sur les résultats obtenus chez une vingtaine de malades, à la clinique médicale du Professeur ROCH.

Ces observations concernent des malades atteints d'affections les plus diverses. Le seul caractère qui leur est commun, est que la diurèse était dans tous les cas nettement

insuffisante. Le plus souvent on n'a pu administrer le théobryl parallèlement à un autre diurétique pouvant servir de point de comparaison, et qui était le plus souvent la théobromine. Enfin nous nous sommes appliqués à rechercher les malades tolérant mal la théobromine, ou chez qui ce diurétique ne donnait que des résultats insuffisants.

OBSERVATION 1. — *Miocardite, asystolie.*

D... Louis, 71 ans, agriculteur. Dyspnée d'effort depuis plusieurs années. Oedèmes atteignant la racine des cuisses. Cœur tachy-arythmique. Pointe mal localisable. Bruits sourds et lointains. Pouls petit et dépressible.

Date	Urine	Observations
3 avril 1921	1000	—
4 » »	1000	—
5 » »	2000	Théobryl en injection 0,40 gr.
6 » »	1500	» » » 0,40 »
7 » »	1200	» » » 0,20 »
8 » »	1000	» » » 0,20 »

OBSERVATION 2. — *Rétrécissement aortique. Thrombose cérébrale. Artériosclérose.*

U... Louise, 79 ans, ménagère. Légère dyspnée d'effort. Oedèmes transitoires des membres inférieurs depuis plusieurs années. Cœur de rythme normal. Pression artérielle 235/120. Traces d'albumine.

Date	Urine	Observations
7 avril 1921	900	Théobryl en injection 0,20 gr.
8 » »	1000	» » » 0,40 »
9 » »	800	» » » 0,40 »
10 » »	—	—
11 » »	300	Théobromine . . . 1,50 gr.
12 » »	450	» . . . 1,50 »
13 » »	400	» . . . 1,50 »

OBSERVATION 3. — *Polynévrite alcoolique. Néphrite chronique.*

B. . . Charles, 60 ans, négociant. Dyspnée d'effort depuis plusieurs années. Oedèmes des membres inférieurs. Cœur un peu augmenté de volume. Eclat diastolique au foyer aortique. Pression artérielle 135/70. Albuminurie sans cylindres.

Date	Urine	Observations
2 avril 1921	1000	—
3 » »	1000	—
4 » »	2000	Théobryl en injection 0,40 gr.
5 » »	1200	» » » 0,20 »
6 » »	800	—
7 » »	700	—

OBSERVATION 4. — *Néphrite saturnine. Hémiplégie droite avec aphasie. Péricardite brightique.*

V. . . Lucien, 55 ans, peintre en bâtiment. Coliques de plomb à 35 ans. Depuis deux ans, petits signes de brightisme. Dyspnée fréquente au moindre effort. Oedèmes des membres inférieurs. Deux ictus à quelques mois d'intervalle. Cœur hypertrophié, avec choc globuleux et bruit de galop. Pression artérielle 225/170.

Date	Urine	Observations
2 avril 1921	1000	—
3 » »	1000	Théobromine. . . . 2,00 gr.
4 » »	2000	Théobryl en injection 0,40 »
5 » »	1200	» » » 0,40 »
6 » »	—	—
7 » »	1400	—
8 » »	1600	—
9 » »	1000	—

OBSERVATION 5. — *Néphrite chronique. Pleuresie gauche. Symphyse péricardique.*

R. . . Marie, 51 ans, Accidents pleuropéricardiques anciens. Dyspnée facile, tendance aux œdèmes. Cœur hypertrophique. Choc globuleux. Bruit de galop droit. Traces d'albumine.

Date	Urine	Observations
3 avril 1921	700	—
4 » »	1400	Théobryl en ingestion 80 gouttes
5 » »	1400	» » » 80 »
6 » »	1000	» » » 80 »

OBSERVATION 6. — *Anexite gauche. Coliques néphritiques.*

B... Hélène, 34 ans, ménagère. Crises hépatiques à 24 ans. Poussées fébriles répétées avec douleur lombaire intense.

Date	Urine	Observations
3 avril 1921	1100	—
4 » »	1000	—
6 » »	2100	Théobryl en injection 0,30 gr.
7 » »	1400	» » » 0,20 »
8 » »	1700	Théobryl en ingestion 60 gouttes
9 » »	600	» » » 20 »

OBSERVATION 7. — *Syndrôme de Bauti prr tuberculose splénique.*

Ch... Aline, 47 ans, ménagère. Tuberculose pulmonaire torpide ancienne. Mauvais état général. Splénomégalie. Lupus érythémateux généralisé. Depuis trois mois, œdème des membres inférieurs, ascite, insuffisance cardiaque.

Date	Urine	Observations
1 avril 1921	600	—
2 » »	700	—
3 » »	1500	Théobromine. 1,50 gr.
4 » »	2500	» 1,50 »
5 » »	1100	» 2,00 »
6 » »	600	—
7 » »	1600	Théobryl en ingestion 80 gouttes
8 » »	1800	» » » 80 »
9 » »	1600	» » » 80 »
10 » »	1700	» » » 80 »

OBSERVATION 8. — *Insuffisance mitrale. Rétrécissement aortique. Asystolie.*

R... Adèle, 60 ans, couturière. Dyspnée par accès depuis deux ans. Léger œdème des membres inférieurs, remontant jusqu'à mi-jambe. Emphysème pulmonaire. Cœur augmenté de volume. Soufle systolique à la pointe et à la base. Arythmie.

Date	Urine	Observations
5 avril 1921	1000	—
6 » »	900	—
7 » »	1400	Théobryl en injection 0,20 gr.
8 » »	1400	» » » 0,20 »
9 » »	1300	Théobryl en ingestion 80 gouttes
10 » »	1500	» » » 80 »

OBSERVATION 9. — *Polysérosite bacillaire.*

L... Reine, 17 ans, pierriste. Début en janvier 1921 par faiblesse générale. Diarrhée. Ascite. En mars signes de pleurésie, des deux côtés. Mauvais état général.

Date	Urine	Observations
4 avril 1921	700	—
5 » »	720	—
6 » »	1600	Théobryl en injection 0,40 gr.
7 » »	1300	» » » 0,40 »
8 » »	900	» » » 0,20 »
9 » »	1200	Théobryl en ingestion 60 gouttes
10 » »	800	» » » 60 »
11 » »	1100	» » » 80 »

OBSERVATION 10. — *Péritonite carcinomateuse.*

V... Pauline, ménagère. Ascite hémorragique depuis quatre mois. Frémissement et roulement présystolique. Mauvais état général.

Date	Urine	Observations
7 avril 1921	400	—
8 » »	400	Théobryl en injection 0,30 gr.
9 » »	400	» » » 0,20 »
10 » »	300	Théobromine 1,50 »
11 » »	400	» 1,50 »
12 » »	500	» 1,50 »

OBSERVATION 13. — *Néphrite chronique. Artério-sclérose. Myocardite.*

R. . . André, 69 ans, maçon. Albuminurie depuis plusieurs années, cœur hypertrophié. Bruit de galop et petit souffle systolique à la pointe. Tachyarithmie. Hydrothorax bilatéral.

Date	Urine	Urée des 24 h.	Chlorure des 24 h.	Observations
11 avril 1921	400	—	—	—
12 » »	400	—	—	—
13 » »	1300	—	—	Théobryl sous-cutané 0,40 gr.
14 » »	2800	—	—	» » 0,40 »
15 » »	3100	—	7,13 gr.	Régime + NaCl 5 gr.
16 » »	2100	20,00 gr.	6,72 »	—
17 » »	1800	18,86 »	6,30 »	—
18 » »	2100	15,47 »	11,34 »	Rég. + NaCl 5 gr. + Théobryl 0,40 gr.
19 » »	2000	14,74 »	14,00 »	» + » 90 gouttes
20 » »	1000	12,62 »	13,20 »	» + » 90 gouttes
30 » »	1100	13,86 »	3,30 »	Régime + NaCl 5 gr.
1 mai 1921	800	15,00 »	4,00 »	» »
2 » »	1600	15,50 »	5,28 »	» »
3 » »	1400	14,90 »	4,20 »	» + Théobrom. 1,50 gr.
4 » »	2000	16,80 »	6,80 »	» »
5 » »	2000	11,30 »	8,80 »	» »

OBSERVATION 14. — *Néphrite chronique. Myocardite.*

M. . . Christian, 68 ans, manœuvre. Depuis quelques années, petits signes de brightisme. Puis gros œdèmes, troubles gastro-intestinaux, dyspnée intense. Cœur très hypertrophié. Souffle mitral de dilatation. Arythmie. Hydrothorax. Ascite.

Date	Urine	Observations
11 mai 1921	200	Digitale.
12 » »	150	—
13 » »	400	—
14 » »	1300	Théobryl sous-cutané 0,40 gr.
15 » »	1000	» » 0,40 »
16 » »	500	—
17 » »	200	—

OBSERVATION 15. — *Myocardite. Asystholie.*

P... Marie, 63 ans, ménagère. Lésions cardiaques anciennes. Entre à l'hôpital en pleine asystolie. Arythmie irrégulière, dyspnée, anasarque, albuminurie.

Date	Urine	Chlorure	Observations
21 avril 1921	900	2,10 gr.	Théobromine 1 gr.
22 » »	750	7,60 »	» 3 »
23 » »	2000	16,00 »	Théobryl en injection 90 gouttes
24 » »	1000	9,00 »	—
28 » »	700	5,80 »	Théobromine 2 gr.
29 » »	480	3,40 »	—

OBSERVATION 16. — *Pleurésie droite.*

B... François, 44 ans, ferblantier. Jamais malade jusqu'à l'affection actuelle. Pleurésie typique avec gros épanchement à prédominance lymphocitaire.

Date	Urine	Observations
14 avril 1921	1000	—
16 » »	1300	Théobryl en injection 0,40 gr.
17 » »	1200	» » » 0,20 »
18 » »	1000	» » » 0,20 »
19 » »	2000	» » » 0,40 »
20 » »	1700	Théobryl en ingestion 90 gouttes
22 » »	1700	» » » 30 »
23 » »	1400	Théobromine 2 gr.
24 » »	1200	» 2 »
25 » »	1000	—

OBSERVATION 17. — *Néphrite chronique avec poussée subaiguë. Rétrécissement aortique.*

J... Marie, 64 ans, ménagère. Néphrite épithéliale aiguë à 44 ans. Dès lors les urines renferment constamment de l'albumine. Cœur augmenté de volume, avec souffle systolique au foyer aortique. Eclat diastolique. Oedèmes légers. Cylindres épithéliaux et granuleux.

Date	Urine	Observations
5 mai 1921	850	—
6 » »	800	—
7 » »	1000	Théobryl en ingestion 60 gouttes
8 » »	800	—
9 » »	900	—
11 » »	1400	Théobryl en injection 0,20 gr.
12 » »	1520	—
13 » »	1750	—

OBSERVATION 18. — *Polynévrite éthylique. Sub-asystolie.*

C... Pierre, 61 ans, employé d'hôtel. Jamais malade jusqu'à l'affection actuelle. Oedèmes vespéral des membres inférieurs, traces d'albumine. Cœur augmenté de volume, souffle systolique à la pointe, Pression artérielle 135/80.

Date	Urine	Observations
15 avril 1921	1300	—
16 » »	1100	—
17 » »	1400	—
18 » »	3000	Theobryl en injection 0,40 gr.
19 » »	3200	—
20 » »	3600	Théobryl en ingestion 60 gouttes
21 » »	3000	» » » 90 »
22 » »	3000	» » » 60 »
23 » »	3200	—

OBSERVATION 19. — *Myocardite. Asystolie,*

L... Marie, 71 ans. Fièvre typhoïde à 64 ans. Dyspnée d'effort depuis quelques mois, œdèmes légers. Cœur augmenté de volume. Arythmie irrégulière. Hydrothorax bilatéral. Pression artérielle 190/130.

Date	Urine	Observations
20 mars 1921	400	—
21 » »	700	—
22 » »	3100	Théobryl en injection 0,40 gr.
23 » »	2000	—
24 » »	750	Théobryl en ingestion 60 gouttes
25 » »	350	—
26 » »	—	—
27 » »	1000	Théobromine 1,50 gr.
28 » »	650	—
29 » »	200	—

OBSERVATION 20. — *Néphrite chronique.*

A... Aline, 54 ans, ouvrière de fabrique. Petits signes de brightisme depuis plusieurs années. Troubles gastriques, intestinaux. Oedème molléolaire et palpébral, peu influencé par le repos.. Pression artérielle 170/105. Urée du sang 0,60 ‰. Albuminurie légère.

Date	Urine	Observations
5 juin 1921	760	—
6 » »	1200	—
7 » »	1460	Théobryl en ingestion 60 gouttes
8 » »	2440	» » » 80 »
9 » »	1000	—
10 » »	2200	Théobryl en injection 0,30 gr.

Quelles conclusions pourrions-nous tirer de ces vingt observations? En somme, nous pouvons grouper nos constatations comme suit:

- 1^o Tolérance du médicament,
- 2^o Effets diurétiques.

1^o *Tolérance du médicament.* Le théobryl a été administré le plus souvent en injections. Les effets locaux sont nuls ou insignifiants. Certains malades se sont montrés un peu plus sensibles aux injections sous cutanées qu'aux injections intra-musculaires endo-veineuses. D'une façon générale on peut dire que les injections d'allyl-théobromine sont supportées aussi bien que les injections classiques de cacodylate de soude.

Dans quelques cas exceptionnels, on a observé des phénomènes généraux fâcheux, en tous points analogues d'ailleurs à ceux qui peuvent se produire après l'ingestion de théobromine ou d'un autre médicament xanthique. Ces phénomènes se sont manifestés quelque soit le mode d'administration. Il s'agissait une fois d'une forte excitation, tout à fait comparable à celle que provoque parfois la caféine. Dans trois autres cas on a observé des troubles digestifs consistant surtout en nausées et vomissements. Une malade se plaignait d'insomnie. Deux de ces trois malades ont bien supporté la théobromine à la dose de 1 gr. par jour, fractionnée en quatre prises.

En revanche, trois autres malades chez qui la théobromine provoquait des troubles digestifs nets ont parfaitement supporté le théobryl, soit en ingestion, soit en injections.

2^o *Effets diurétiques.* En ce qui concerne les effets diurétiques de l'allyl-théobromine, nous ne pouvons que confirmer l'opinion de Richard SAINT-YVES, JOUISSE, BENECH, RÉMOND et COLOMIÈS, qui considèrent ce médicament comme un excellent diurétique.

Sur les 20 observations que nous avons données ci-dessus, nous ne comptons que quatre insuccès. Ils s'expliquent par le fait qu'une fois que le médicament avait été administré à un moment où l'on ne pouvait plus rien espérer. Dans les autres cas il s'agissait une fois d'un pleurétique, deux fois d'ascite tuberculeuse; on sait que les diurétiques, quels qu'ils soient, échouent fréquemment chez les malades.

L'action diurétique s'est montrée particulièrement nette chez les cardiaques et chez les rénaux. Si on la compare à celle de la théobromine, cette action est à la fois plus intense et plus rapide. La diurèse augmente nettement dès le premier jour de l'administration du médicament. En revanche, cette action s'épuise assez vite, souvent plus vite que celle de la théobromine. Dans certains cas, d'ailleurs exceptionnels, la diurèse était déjà à peu près nulle au troisième jour. Il est alors recommandable d'interrompre le traitement pendant quelques jours, et de le reprendre ensuite. L'effet obtenu est alors volontiers un peu moins net que la première fois, tout en restant en général tout-à-fait appréciable. Cette particularité s'observe d'ailleurs assez souvent avec la théobromine.

Dans un assez grand nombre de cas, les deux médicaments, théobryl et théobromine, ont pu être administrés successivement. Lorsqu'on commençait le traitement avec le théobryl, la théobromine n'avait plus ensuite qu'une action minime, tandis qu'assez souvent le théobryl administré après la théobromine produisait encore une diurèse considérable.

En ce qui concerne *l'action déchlorurante* du théobryl dans tous les cas où elle fut recherchée, elle se montra des plus nette, du moins lorsqu'il s'agissait de cardio-rénaux. Dans une observation particulièrement intéressante, l'élimination chlorurée s'est élevée en quelques jours de plus de 100 %. Dans quelques cas enfin nous avons pu comparer chez un même malade le pouvoir déchlorurant de la théobromine et du théobryl, et nous avons pu constater qu'à ce point de vue encore la puissance du théobryl dépassait celle de la théobromine.

Quant à *l'élimination de l'urée*, elle n'a été que très peu modifiée, parfois légèrement augmentée, d'autres fois au contraire un peu diminuée. Le plus souvent il n'y a pas à ce point de vue d'action vraiment appréciable.

CONCLUSIONS.

1° Le théobryl, grâce à sa solubilité qui permet de l'administrer en injections sous-cutanées, intra-musculaires et endo-veineuses, présente une supériorité évidente sur les autres diurétiques de la série xanthique, surtout lorsqu'il s'agit de traiter des malades avec intolérance gastrique, ou lorsqu'il faut agir rapidement.

2° Le Théobryl est généralement bien toléré, quel que soit son mode d'administration, et nous n'avons jamais obtenu d'accident sérieux.

3° Les doses actives du médicament peuvent être fixées à 30 ou 40 centigrammes, ce qui correspond à une activité qui est environ quatre fois plus grande que celle de la théobromine. Cette dose est très éloignée de la dose toxique.

4° L'action diurétique du théobryl est plus rapide que celle de la théobromine. Elle se manifeste parfois dans des cas où la théobromine n'a eu aucun effet.

5° Le pouvoir déchlorurant du théobryl est considérable, le plus souvent supérieur à celui de la théobromine. En revanche, le théobryl ne modifie que très peu l'élimination de l'urée.

BIBLIOGRAPHIE.

André JOUISSE. — Contribution à l'étude clinique et thérapeutique de l'allyl-théobromine, 1920.

BENECH. — Modification de l'élimination chlorurée par l'allyl-théobromine. Compte rendu des séances de la Soc. de Biol. de Nancy, 15 janv. 1921, tome LXXXIV, p. 91.

BENECH. — Quelques essais d'une théobromie injectable, l'allyl-théobromie. *Soc. de méd. de Nancy*, 24 novembre 1920.

BENECH. — L'allyl-théobromine (théobromine injectable). *Revue méd. de l'Est*, 1921, N° 3, p. 88.

CHEINISE. — La médication diurétique. *Presse médicale*, 12 février 1921, N° 13, p. 126.

HEYMANS. — L'action diurétique de l'allyl-théobromine. *Arch. internat. de pharmacodynamie et de thérapie*, XXV, p. 485.

RÉMOND et COLOMIÈS. — Recherches sur l'allyl-théobromie. *Compte-rendu des séances de la Soc. de Biol*, 1921, N° 10.

RÉMOND et M.-H. COLOMIÈS. — Recherches sur l'allyl-théobromine. *Bull. Soc. méd. des Hôp.*, N° 20, 16 juin 1921.

M. ROCH, professeur et M.-S. KATZENELBOGEN, assistant. — Du théobryl (allyl-théobromine) et de son action diurétique et déchlorurante comparée à celle de la théobromine. *Schw. Med. Woch.*, 1921.

VIGOUROUX. — L'allyl-théobromine. *Bull. génér. de thérapeutique*, 1921, N° 2, p. 72.

RETZ. — Recherches expérimentales sur l'action de l'allyl-théobromine. Arch. internat. de pharmacodynamie et de thérapie, vol. XXV, p. 361.

WIDAL et YAVAL. La chlorurémie et la cure de déchloruration dans le mal de Bright. Etude sur l'action déchlorurante de quelques diurétiques. *Presse médicale*, 1903, p. 701.

Ce travail a été fait en 1921. Sa publication en a été retardée par des circonstances fortuites.